

＜綜 説＞

川崎病概論

日赤医療センター 小児科

川崎 富作

An Introduction to Kawasaki Disease

Tomisaku Kawasaki

Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Medical Center, (Tokyo 150)

はじめに

われわれ臨床家の日常は、診察した患者の各々に（外来、入院を問わず），“正しい診断”をつけ，“合理的治療”を行うべく努力する点にあるといえよう。しかし、日常の臨床においては、しばしばどのカテゴリーに入れてよいかわからない，“診断不能”の症例に遭遇することも事実である。これらの症例の多くは、自分の不勉強や観察不十分のためであったり、情報不足のためだったり、経過と共に診断が明らかとなったり、相談した専門家の一言で納得させられたり、新しい検査データからの情報で疑問が解消したりする。このように診察した症例の一例一例について、可能な限り納得がいくまで追求することが臨床家として最も重要なことではなかろうか。このようなマインドで日常の診察をやっているにもかかわらず、結局、解決されずに終わってしまう症例もちょいちょい経験するのであるが、多くの場合、時の経過と共に忘れ去られてしまう。たまたま、1961年1月、筆者の受け持った4歳3ヶ月の男児——今にして思えば川崎病の典型例であった——が、最終的に診断がつかず、医局の症例検討会でも解決されず、“診断不明”のまま自然治癒し退院した。この症例の印象は筆者の脳裏に強く焼きつけられていたが、たまたま翌年（1962年）、同様の症例に遭遇し、前年の記憶が直ちに蘇り、以降今日まで本症研究の深みにはまって遂にその深淵から抜けだせなくなったのである。約6年間に50例を経験し、その症例収集、臨床分析とその検討、他科のいろいろな専門家達との討論、文献考察等を経て、原因不明のまま、その臨床的特徴を1967年3月の“アレルギー”誌に原著¹⁾として発表、世に問うたところ、全国から多数の私信をいただき、本症がすでに全国的に経験されていることが判明した。その後、全国の小児科学会地方会から症例報告が相次ぎ、1970年より厚生省研究班が発足、疫学、病因、病理、臨床の各専門家による総合研究が開始され今日に至っている。本稿では、本症の臨床像、疫学、病理、病因および治療と管理の現況につき解説する。

1. 症候論

本症の原因はいまだに不明で、その診断を裏付ける原因的根拠は今のところ存在しない。ただ、超音波断層心エコー法（心エコーと略）の進歩発展と普及とにより、本症では急性期から回復期にかけて（発病1ヶ月以内）一過性拡大（瘤もふくむ）が、冠状動脈に高率（おおそ40～50%）におこることが判明しているので、本症の治療と管理に重要な役割を演ずると共に、本症の診断、特に不全型の診断に役立ちうるので、1984年9月の“診断の手びき”改訂4版では、この知見が加えられた。ここでは“診断の手びき”改訂4版（表1）に基づき、主な臨床症状につき解説する。

A 主要症状：次の6つからなる。

1) 5日以上続く発熱：

38℃～40℃の高熱が5日以上、通常1～2週間つづく。時には3～4週間つづくこともある。5日以内に下熱することも稀には存在する。また2週間以上発熱がつづくときは冠状動脈瘤の発生頻度が高い。しかし、発熱が4週間

表1 川崎病 (MCLS, 小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群) 診断の手引き

厚生省川崎病研究班作成 改訂4版
(1970年9月初版, 1972年9月改訂1版, 1974年4月改訂2版, 1978年8月改訂3版, 1984年9月改訂4版)

本症は、主として4歳以下の乳幼児に好発する原因不明の疾患で、その症候は以下の主要症状と参考条項とに分けられる。

A 主要症状

1. 5日以上続く発熱
2. 四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫、掌蹼ないしは指趾先端の紅斑（回復期）指先からの膜様落屑
3. 不定形発疹
4. 両側眼球結膜の充血
5. 口唇、口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤
6. 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

6つの主要症状のうち5つ以上の症状を伴うものを本症とする。

ただし、上記6主要症状のうち、4つの症状しか認められなくても、経過中に断層心エコー法もしくは、心血管造影法で、冠動脈瘤（いわゆる拡大を含む）が確認され、他の疾患が除外されれば、本症とする。

B 参考条項

以下の症候および所見は、本症の臨床に、留意すべきものである。

1. 心血管：聴診所見（心雑音、奔馬調律、微弱心音）、心電図の変化（PR-QTの延長、異常Q波、低電位差、ST-Tの変化、不整脈）、胸部X線所見（心陰影拡大）、断層心エコー図所見（心膜液貯溜、冠動脈瘤）、狭心症状、末梢動脈瘤（股窩など）
2. 消化器：下痢、嘔吐、腹痛、胆嚢腫大、麻疹性イレウス、軽度の黄疸、血清トランスアミナーゼ値上昇
3. 血液：核左方移動を伴う白血球増多、血小板増多、赤沈値の促進、CRP 陽性、低アルブミン血症、 α_2 グロブリンの増加、軽度の貧血
4. 尿：蛋白尿、沈渣の白血球増多
5. 皮膚：BCG接種部位の発赤・痂皮形成、小膿疱、爪の横溝
6. 呼吸器：咳嗽、鼻汁、肺野の異常陰影
7. 関節：疼痛、腫脹
8. 神経：髄液の単核球増多、けいれん、意識障害、顔面神経麻痺、四肢麻痺

- 備考 1. 主要症状Aの2は、回復期所見が重要視される。
2. 本症の性比は、1.3～1.5：1で男児に多く、年齢分布は4歳以下が80～85%を占め、致命率は0.3～0.5%である。
3. 再発例は2～3%に、同胞例は1～2%にみられる。

連絡先 東京都渋谷区広尾4-1-22 (〒150) 日赤医療センター小児科川崎病研究班 (TEL: 03-400-1311)

斑 (polymorphous erythema) である。ただし、水疱を形成しない。一般には target form や iris lesion を示さない。しばしば麻疹様、風疹様、じんま疹様などの表現が適当と思われる発疹を呈する。注意すべきは、猩紅熱様発疹のときである。2歳以下では猩紅熱自体が極めて稀であるから鑑別の対象とはならないが、3～4歳以上で、発疹が猩紅熱様 (scarlatiniform) のときは猩紅熱との鑑別を慎重に行う必要がある。本症で目立つ皮膚所見に BCG 部位の限局性紅斑がある。特に2歳以下の乳幼児で発熱および BCG 部位の紅斑を認めたときは、本症をまず疑って、他の主要症状の出現を注意深く観察する必要がある。本症の早期診断の助けとなるからである。また、膝、肘、臀部などに“無菌性小膿疱”の出現をみるのがまれに認められる。

4) 両側眼球結膜の充血

他の主要症状に相前後して、“両方の目”が赤いと感じる。よくみると、眼球結膜の毛細血管が拡張し、充血しているのが認められる。眼脂は原則として認めない。

5) 口唇・口腔所見：口唇の紅潮、いちご舌、口腔咽頭粘膜のびまん性発赤

主要症状の2、3、4、およびこの口唇、口腔所見はほぼ同時か、お互いに相前後して出現し、発熱後4～5日ですべて出ることが多い。従って、眼球結膜の充血と口唇の紅潮とが同時に認めることが多く、一見して“川崎病”と判かる独特の顔貌となる。口唇はしばしば、紅潮、乾燥、亀裂、出血および血痂をみることがある。口腔内粘膜は一面に充血し、舌乳頭が腫大して、いわゆる莓舌を呈することが多い。しかし、本症ではアフタ形成や偽膜をみることはない。口唇の充血は主要症状のうち、最も長く存在し、下熱後1～2週間つづくことも稀でない。

6) 急性期における非化膿性頸部リンパ節腫脹

この所見は発熱と同時に、それよりやや早く、首の痛み、あるいは腫はれとして気付くことが多い。大きさは母指頭大から時に鶏卵大に達するが、決して化膿しないのが特徴である。片側性が多いが、両側性のこともある。発熱と

以上つづくときは本症以外の他の疾患を十分考慮する必要がある。

2) 四肢末端の変化：（急性期）手足の硬性浮腫、掌蹼ないし指趾先端の紅斑、（回復期）指先からの膜様落屑

発熱後数日以内に、他の主要症状に相前後して、“手のひら”“足のうら”が真赤になり、手足が硬く腫れて、皮膚が緊張して、“パンパン、テカテカ”になることがある。親は“しもやけ”のように腫れたと表現する。発熱後10～15日すると、上記の症状は消えて、指（趾）先からはじめ爪皮膚接合部に亀裂が生じ、次いで膜様の落屑がはじまる。急性期所見の乏しい例では指先のみが僅かに落屑するのみで終ることが多いので、他の主要症状から本症を疑うときは、この回復期の落屑を見落さないよう注意する必要がある。この点を診断の手びきの備考の1.で指摘している。他に診断の手びきにはないが、発病後2ヶ月すれば、爪に横溝が生じている例にしばしば遭遇する。急性期に爪の発育が阻害された証拠である。

3) 不定形発疹

本症の発疹は、猩紅熱、麻疹、風疹などと違って、特定の一定した発疹を示さない。強いて共通点をあげれば、多形紅

ほぼ同じ経過をとり、下熱と共に消える。この所見は、他の5つの主要症状が90～95%と高頻度にみられるのに対して、最も頻度が低く60～70%であるから、3例に1例は頸部リンパ節腫脹を欠くと考えてよい。

7) 本症の診断

上述の6つの主要症状のうち、5つ以上の症状を伴うものを本症とする。しかし、今までなら、“不全型”あるいは“疑い”として取り扱ってきた症例のうち、主要症状が4つしかない症例でも、入院中に心エコーもしくは心血管造影法で、冠状動脈瘤(拡大病変を含む)が確認され、他の疾患が除外されれば本症と診断してよい。なお、“診断の手びき”にはふれてないが、主要症状が3つしかなくても他の疾患が考えられず、発熱がつづく際は本症を疑って、心エコーで冠状動脈瘤の有無を追跡する必要がある。特に、指先の落屑を認めるような症例では十分な注意が必要である。

B. 参考条項

ここでは最も重要な心血管系病変について述べる。後に病理でふれる予定であるが、本症では、急性期に、冠状動脈炎と全心炎特に心筋炎と心膜炎がほぼ全例に認められると考えられている。臨床的には聴診所見として、心雑音、gallop rhythm, distant heart sound がみられるし、心電図上ではPR・QTの延長、異常Q波、低電位差、ST-Tの変化、不整脈などを認めることがある。胸部X-線所見としては心陰影の拡大像を示し、断層心エコー図所見では冠状動脈瘤や心膜液貯留などを認める。更に、狭心症状を稀れには呈し、腋窩動脈瘤など末梢動脈瘤を認めることもある。

これらは急性期から回復期更に後遺症としての心血管系病変の臨床的な現象といえよう。近年心エコー法が著しく進歩し、本症の急性期に冠動脈拡大病変はアスピリン療法でほぼ40%に認め、発病1ヶ月で、約半数はearly regressionして、ほぼ20%の拡大病変例を呈す。発病2ヶ月で約10%内外、発病一年では3～5%の拡大病変が残存する。これらの冠状動脈拡大病変は自然退縮するか、瘤として長く残存するか、更には狭窄や閉塞病変に進展するか、の3つの運命をたどる。自然退縮した場合は一応予後良好と考えられる。また、狭窄に進展せず、拡大病変のみであれば、少量の抗凝固剤の長期投与で同じく予後は十分期待がもてるが、狭窄から閉塞に進展した際の予後は犯された冠状動脈の数と部位にもよるが、左冠状動脈主幹部又は前下行枝と右冠状動脈起始部の2枝閉塞の予後が最も悪い。ただ、小児では、抗血栓療法をつづけているとたとえ閉塞性病変に進展するにしても徐々に徐々であれば、側副血行路の発達極めて良好であり、無症状で経過することも多い。概して、閉塞性病変に進展するのは動脈瘤の内径が8 mm以上の巨大瘤に認められる²⁾³⁾。内径の4 mm以下の小さな動脈瘤では殆どcompleteなregressionがみられる。中間の4～8 mm以下の中等度の動脈瘤も概して予後はよく多くはregressionするが、一部に閉塞又は狭窄病変に進展する例がある。

従って、病初期から、心エコーで、瘤の大きさを知ることが、予後を推測する上で極めて重要である。

その他の参考条項については診断の手びきを参照していただきたい。

2. 疫 学

1970年に発足した厚生省川崎病研究班(神前章雄班長)は当時の公衆衛生院疫学部の重松逸造部長(現放射線影響研究所理事長)を中心に第1回の全国実態調査を実施したが、以降2年に1回ずつ全国調査を実施し、1986年12月末までに9回施行した。その結果、図1(2)に示す如く、柳川らによると1970年以降わが国における川崎病罹患児の発生数は年々増加し、1986年12月末までに累計83,857例に達した。(表2)の間、1979年と1982年の前半および1985年11月から1986年5月にかけて過去3回の全国的な流行が経験された。この流行はその間隔が3～4年で、本症が何らかのcommonな病原体を感染源又はtriggerとする感染症であることを強く示唆す

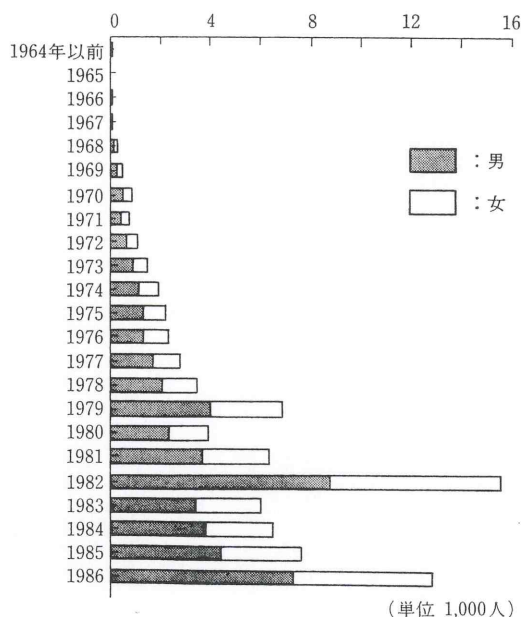


図1 年次別・性別発生数(第1回～第9回全国調査)

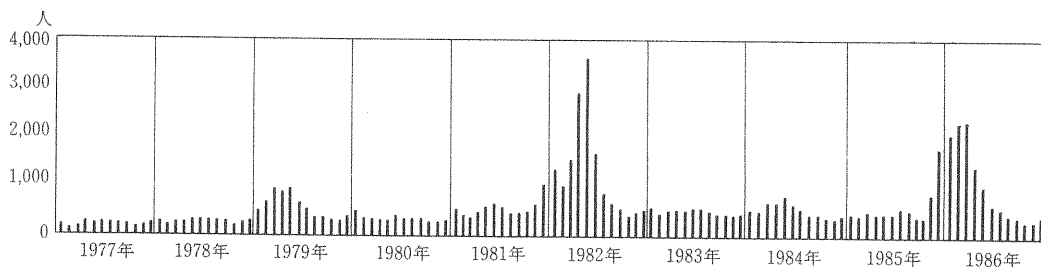
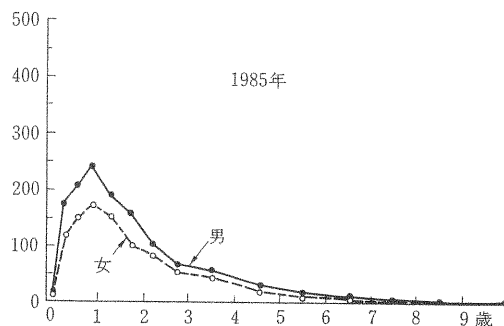


図2 年次別・月別発生数(第5回～第9回全国調査)

表2 性別患者数,罹患率,死亡率,致命率の年次推移
(第1回～第9回全国調査)

年次	患者数			0～4歳10万対罹患率			死亡率 (致命率%)
	計	男	女	計	男	女	
～1964	88	58	30	1.1	1.4	0.8	—
1965	61	33	28	0.7	0.8	0.7	—
1966	79	49	30	1.0	1.2	0.9	—
1967	101	60	41	1.2	1.4	1.0	2 (2.0)
1968	310	177	133	3.7	4.1	3.2	6 (1.9)
1969	461	281	180	5.3	6.3	4.3	9 (2.0)
1970	887	527	360	10.1	11.8	8.4	10 (1.1)
1971	804	481	323	8.6	10.1	7.1	12 (1.5)
1972	1,135	658	477	11.9	13.4	10.3	16 (1.4)
1973	1,524	928	596	15.4	18.3	12.4	35 (2.3)
1974	1,963	1,157	806	19.6	22.4	16.6	20 (1.0)
1975	2,216	1,332	884	22.2	26.1	18.1	16 (0.7)
1976	2,337	1,406	931	23.7	27.9	19.4	16 (0.7)
1977	2,798	1,706	1,092	29.1	34.6	23.4	18 (0.6)
1978	3,459	2,064	1,395	37.4	43.5	31.0	14 (0.4)
1979	6,867	3,987	2,880	77.5	87.5	66.8	38 (0.6)
1980	3,932	2,317	1,615	45.9	53.0	38.6	8 (0.2)
1981	6,383	3,677	2,706	77.8	87.3	67.7	16 (0.3)
1982	15,519	8,762	6,757	194.7	214.2	174.1	49 (0.3)
1983	5,961	3,441	2,520	77.3	86.9	67.1	17 (0.3)
1984	6,514	3,790	2,724	85.4	96.8	73.3	19 (0.3)
1985	7,611	4,430	3,181	102.0	116.0	87.4	10 (0.1)
1986	12,847	7,249	5,598	172.2	189.8	153.8	18 (0.1)
計	83,857	48,570	35,287	42.0	47.5	36.3	349 (0.4)

人口10万対



人口10万対

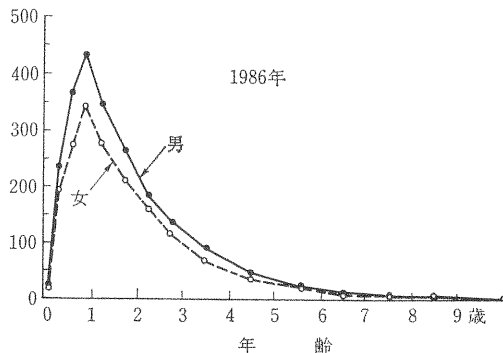


図3 性別・年齢別罹患率(第9回全国調査)

る所見といえよう。更に、疫学調査の教えるところによれば、年齢分布図(3)は常に1歳前後をピークとするmonomodalなカーブを画き、4歳以下が80～85%を常に占める乳幼児に好発する疾患であることを示している。この年齢分布曲線は過去にポリオ、現在では手足口病やロタウイルス感染症のそれと極めて類似しており、本症の病因を考える上で重要な参考資料の一つといえよう。また、1979

年の第1回の流行では、流行のピークが、九州、四国、中国、近畿が3月、関東甲信越が4月、東北5月、北海道6月と恰も、桜前線の如く北上した。3年後の1982年の第2回の流行では、第1回のような伝播の様式を示さなかったが、柳川らのデータ分析によると、各地域毎に、県単位の規模で、それぞれ、伝播形式を認めており、全国レベルではなく、地域毎に、伝播することが明らかになった。1985年11月からはじまった第3回の流行は、東京、千葉、神奈川などを中心に流行がはじまり、12月には新潟、福島など北に伝播し、1986年1月には、北海道や九州の一部に拡がり、2月にはほぼ全国に流行した(図4)。このように、本症は疫学的には3～4年の間隔で流行の形式を示すが、今まで多くの努力にもかかわらず、病原体と思われる微生物は特定されていない。また、person to person transmissionも臨床の現場で殆ど経験されないという誠に不思議な疾患である。幸いなことに、本症に対する治療・管理は急速に進歩して、致命率ははじめの1～2%から最近では0.13%に低下した。

本症は日本のみならず、全世界的な規模で報告がみられるが、先進諸国特にアメリカ、カナダ、西ドイツ、フランス、イギリスおよび韓国、台湾、中国大陸よりの報告が目立ち、発展途上国からの報告が少なく、これは、socioeconomic

の問題が本症の発症に関係しているためなのか、或は、医師の本症に対する認識の差なのか明らかでない。筆者の印象としては、本症は一種の文明病のような気がしてならない。

3. 病理学的特徴

川崎病の病理学的所見は田中⁶⁾らがはじめて詳しく報告したが、1977年浜島⁶⁾が日本病理学会で宿題報告を行い、川崎病の病理学的所見を集大成した。この浜島の報告に基づき、1980年厚生省研究班⁷⁾では臨床における“診断の手びき”に匹敵する、“病理診断の手びき”と仮称すべき指針を作成し発表した(表3)。これら一連の研究から要約して藤原⁸⁾は川崎病の臨床病理学的定義を次のように記している。

1) 乳幼児に好発し、病理学的に約1ヶ月半で陳旧化する系統的血管炎を主体とした全身の急性炎症性疾患で、再燃像はみられない。

2) 中型動脈の炎症は内膜炎および外膜炎としてはじまり、stage II(極期)で中膜へ波及して、とくに冠動脈では汎動脈炎となり動脈瘤を生ずる。

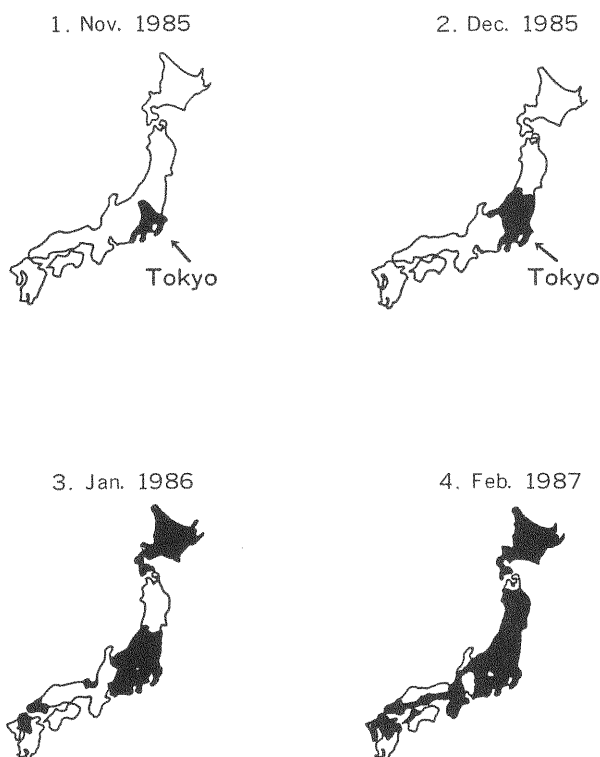
3) 小・微細血管の炎症はstage Iでは広汎に存在するが、stage IIおよびIIIでは消滅に向かう。stage IVでは高度の狭窄病変を残すことはまれである。

4) フィブリノイド壊死はまれである。

なお、組織像の特徴は、stage Iでは浮腫、好中球およびリンパ球を中心とした細胞浸潤であり、stage IIでは高度の壊死、浮腫、単核細胞を中心とした細胞浸潤で毛細血管および線維芽細胞の増生がはじまる。stage IIIはいわゆる肉芽組織を呈し、stage IVは瘢痕像を特徴とするとしている。

川崎病の病理所見で最も特徴的なものは、主冠動脈とくに起始部にみられる大型動脈瘤の存在である。死亡例の90%に認められる。しからば、本症の血管炎が全身に発生するにもかかわらず、なぜ主冠動脈に集中的に動脈瘤が多発するのであろうか。との問いについて藤原らは、心は収縮と拡張を繰り返す臓器であるため、冠動脈も絶えず動き、炎症が悪化しやすいこと、他臓器の中型動脈と比較し、主冠動脈の内・外弾性板は構造的脆弱性を有することをその理由にあげている。しかし、この上に、Henry N. Neufeld⁹⁾らの広範な研究によれば、冠動脈はすでに胎生期より血行力学的に強い血圧の影響をうけて、特に分岐部では内膜にcushion-like formation¹⁰⁾が正常人でも認められるという、血行力学的な特性も大いに関与していると考えてよい。この動脈瘤が臨床的にregressionする理由について、藤原は、血管炎後の反応性の内膜の肥厚、血栓形成とその器質化、血管壁の瘢痕・萎縮等が考えられるとしているが、これにも、血行力学的な内膜変化の適応性が加味されていると考えるべきであろう。また、死因に関しては、stage Iでは心筋炎(刺戟伝導系内の炎症を含む)による不整脈死であり、stage IIとIIIでは虚血性心疾患、動脈瘤の破裂および心筋炎による不整脈、心不全、Cardiac tamponadeであり、stage IVでは虚血性心疾患または心筋炎の後遺症に伴う不整脈または心不全死であるという。この虚血性心疾患にとって最も重要な要因は冠動脈瘤部およびその前後の血栓形成である。川崎病死亡例の検討では1961年から1967年までの死亡は75%がstage I～IIIの急性期死亡であったのに対し、1980年から1983年における急性期死亡は10%に減少し、90%は陳旧期に死亡している。このような急性期死亡の減少はアスピリン療法を中心とした抗凝固療法のためと考えられる。

図4 How the third epidemic spread throughout Japan (1985.11～1986.5)



4. 病 因 論

川崎病の病因については表4に示すごとく、多数の仮説が出されてきた。その大部分は日本からのもので、そのうち、ダニ抗原説、リケッチャ説、propioni bacterium acnes variant説、ダニベクター説はいずれもLancetに登場した。しかし、いずれの説も、他の研究者の追試が成功していない。京極²²⁾は本症の病理学的検索から何らかの毒素或はウイルスに起因する疾患であろうと記している。この間、アメリカの研究者達はこと病因に関しては全く沈黙を守ってきたのであるが、JAMAの1985年8月9日号で、Editorials¹¹⁾にとり上げ、“Kawasaki syndrome: still a mystery after 20 years”という題で論説し、“一見重症感染症を思わせる疾患で、多くの研究者の努力にも拘らず、発表以来20年間も原因が不明ということは近代医学では非常に珍らしい出来事といわざるを得ない”と述べ、他のミステリヤスな新しい感染性疾患つまり、在郷軍人病、Toxic shock 症候群、ライム病はすでに解決されたし、かのエイズさえも、ミステリーではなくなりつつあるのに、川崎病だけは未だにミステリーのままである。”と記している。ところが、1985年になり、ボストンの小児病院、シカゴの小児病院およびホノルルの小児病院の3つの研究グループから、各々別個にレトロウイルス説が出てきて、シカゴのデータは1986年9月のLancet¹²⁾に、ボストンのデータは1986年10月の“Nature”¹³⁾と共に発表され俄然、全世界に注目された。同じ年の1986年12月はじめ、ハワイのカワイ島で第2回の国際川崎病シンポジウムが開かれたときは、アメリカ側のレトロウイルス説は大変な鼻息であった。しかし、アメリカおよび日本から出席したレトロウイルスの専門家は、

表3 川崎病(小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群:略称MCLS)の病理形態学的所見(1980)

川崎病突然死予防に関する研究班(班長:草川三治)

本疾患は乳幼時に好発する特徴的系統的血管炎を主体とする急性炎症性疾患で、組織学的にはKussmaul・Maier型結節性動脈周囲炎とは異なる。ほとんどの剖検例では動脈、特に冠状動脈に動脈瘤がみられる。

〔I〕血管炎

(A) 血管炎の経過は約7週の急性炎症で、フィブリノイド壊死がまれであり、しかも軽度であることと特徴とする。血管炎の経過は以下のように、4段階に分けることができる。

Stage I (第1-2病週)

微細血管(細小動静脈・毛細血管)および小動・静脈、中型大型動脈の内膜の炎症があり、外膜および血管周囲炎もみられる。組織像は浮腫、好中球およびリンパ球を中心とする細胞浸潤。

Stage II (第2-4病週)

微細血管の炎症は消退に向う。

中型動脈では炎症が中膜の一部にもおよび、汎血管炎ともなることがある。

中型動脈、特に冠状動脈では動脈瘤、血栓形成および狭窄が生ずる。

大型動脈ではまれに汎血管炎がみられることがある。

組織像は高度の壊死、浮腫、単核細胞を中心とした細胞浸潤で毛細血管および線維芽細胞の増生がはじまる。

Stage III (第4-7病週)

小動脈においても炎症は消退に向い、中型動脈の炎症は肉芽期の完成へと進展する。

Stage IV (第7病週以後)

一般に血管系には急性炎症像はみられず、組織像は瘢痕化と内膜の肥厚である。中型動脈に発生した動脈瘤はなお残存し、その後も血栓形成、狭窄がおこなうことがある。

※注1: 第1-2病日が剖検例での最も早い動脈瘤確認時期である。したがって動脈瘤発生時期はStage Iの後半からStage IIと思われる。

※注2: Stage IVでみられる瘢痕化した動脈瘤変は10年以上経過した例でもみられたので、成人になっても持続するものと思われる。ただしこの場合他の要因による類似の病変との鑑別を要する。

(B) 血管炎の分布(剖検例)

1) 大型-中型動脈(主として臓器外): 冠状動脈、腸骨動脈(共に著しく頻度が高い)、腸間膜動脈、腎動脈、主肺動脈、大動脈、腹腔動脈、肋間動脈、鎖骨下動脈、頸動脈、肝動脈、脾動脈、脾動脈

2) 臓器内血管: 心、皮膚、腎、舌、精巣、卵巣、消化管、肝、唾液腺、脾、脳、胆のう

3) 静脈

(C) 動脈瘤の分布・頻度(剖検例)

冠状動脈(約90%)、腸骨動脈(17-38%)が多く、その他中型動脈のみならず、時に臓器内動脈でもみられる。

なお、四肢の血管の動脈瘤は臨床的にみとめられるが、剖検ではすべてが検出されていない。

(D) 今後の課題

1) 川崎病の臨床的再発例は1-2%でみられるが、剖検された例はまだない。

2) 血管造影でも異常を認め得ない多数の生存例において、剖検例と同様または類似の血管炎が存在するか否か。

3) 動脈瘤のregressionについて、病理学的立場からの統一の見解はまだない。

〔II〕その他の臓器病変

心筋炎、心外膜炎、刺激伝導系内の炎症、心内膜炎、胆のう炎、胆管炎、脾管炎、唾液腺炎、髄膜炎、リンパ節炎等が比較的多くみとめられる。その他、腸、肝、脾、肺、気管支、腎、神経節、脾、胸腺、前立腺、脂肪腺、筋肉にも病変がみられることがある。

※注1: これらの炎症は一般にStage I-IIの時期に高頻度でみられ、Stage IVで減少し、血管炎と同様の推移をたどる。しかしすべてが川崎病の本来の病変であるか否かは今後の検討を要す。

※注2: 心筋炎は急性間質性炎で壊死は少ない。

※注3: 臨床的には尿路および関節に炎症のみられることがあるが、病理学的には現在まだ検出されていない。

〔III〕虚血性心疾患

1) 虚血性心疾患は冠状動脈に動脈瘤、血栓形成、高度の狭窄および閉塞の発生するStage II以後でみられる。

2) 川崎病では突然死が多く、急性梗塞像を組織学的にとらえられない例も多い。

3) 左室壁の厚さの約1/2を越える線維化及び壊死は支配冠状動脈に高度の狭窄および閉塞がみられ、心筋炎のためよりも大部分は心筋梗塞に依ると考えられる。

〔Ⅳ〕主な死因

- Stage I: 心筋炎(刺激伝導系内の炎症を含む)
 Stage II & III: 虚血性心疾患, 動脈瘤破裂, 心筋炎
 Stage IV: 虚血性心疾患

〔Ⅴ〕川崎病, Kussmaul・Maier 型結節性動脈周囲炎といわゆる乳児多発性動脈炎との関連

Kussmaul・Maier 型結節性動脈周囲炎は再燃を繰り返し, 進行する血管炎を持ち, フィブリノイド壊死も高度である。また, 肺血管の炎症はまれである。一方, 川崎病は再燃像のない系統的急性血管炎を特徴とし, フィブリノイド壊死も軽度かつまれである。これらの点で川崎病と Kussmaul・Maier 型結節性動脈周囲炎は明白に区別できる。

川崎病と乳児多発性動脈炎は類似した所見を有するが, 詳細は今後の課題である。

表4 川崎病の病因仮説

1. 非感染説
 - 1) 合成洗剤アレルギー説
 - 2) 水銀アレルギー説
 - 3) ダニ抗原説
2. 感染説
 - 1) リケッチア説
 - 2) 細菌説
 - a) 溶連菌説
 - b) 新サンギス説
 - c) プロピオニバクテリウム説
 - d) ダニベクター説
 - e) エルシニヤ・ストツベルクロージス説
 - 3) カンジダ説
 - 4) ウイルス説
 - a) 一般ウイルス説
 - b) EBウイルス説
 - c) レトロウイルス説
 - d) 新型ウイルス説

ボストン, シカゴおよびハワイの小児病院のデータに対し, いずれも, レトロウイルス病因説とするにはまだデータが不十分というコメントをつけた。これに対し, ホノルルの Dr. Melish はこの批判をすぐに受け入れたが, ボストンおよびシカゴの研究者達は抵抗を示していた。われわれは京大ウイルス研の日沼頼夫教授とすでに多くの症例について, レトロウイルスを含む, すべてのウイルスの可能性について検討をしてきており, 日沼教授はボストンのデータを否定し, 自分達のデータも陰性であった。その後, 各地の追試成績がいずれも negative であることが証明され, このアメリカ側からの最初の病因説も, やはり幻であることが判った。つまり, 本症の病因説は再度振り出しに戻ったことになる。上述の JAMA の論説をまつまでもなく, 誠に本症は mysterious な疾患といえよう。

5. 治療と管理の現況

本症は発表当初, その臨床像が何らかの感染特に細菌感染に基づく膠原病類似の疾患ではないかとの仮説より, 治療の主体が各種抗生物質およびステロイド剤の併用で行われてきた。その後, 剖検例の病理学的診断が乳児型結節性動脈周囲炎に一致するととなり, 更に臨床的には若年性リウマチ様関節炎に類似するなどの考えで, アスピリン療法も加味されてきた。ところが, 多くの臨床家の体験で, 抗生物質はいずれも無効であり, ステロイド剤を慢然と長く使用すると, 冠状動脈炎の治癒を長びかせ, 動脈瘤形成を促進し, 血栓形成を助長するのではないかとの疑いがでてきた。そこで, 久留米大学と東京女子医大第2病院で抗炎症作用, 抗血栓作用のあるアスピリンを使った群と皮質ホル

表5 治療剤別冠動脈病変の経年的変化

治療群 \ 病日	入院時 (2~18 病日)	1 カ月	2 カ月	1 年	2 年	3 年
アスピリン群 101 例	16(1) 15.8 %	22(8) 21.8 %	11(4) 10.9 %	1(1) 1.0 %	1(1) 1.0 %	1(0) 1.0 %
フルビプロフェン群 104 例	13(3) 12.5 %	40(21) 38.5 %	27(15) 26.0 %	12(7) 11.5 %	10(7) 9.6 %	7(4) 6.7 %
プレドニゾン + ジビリダモール 群 101 例	14(14) 13.9 %	27(12) 26.7 %	20(9) 19.8 %	9(7) 8.9 %	6(5) 5.9 %	5(4) 5.0 %

注) ()内は冠動脈瘤

モン、抗生物質を使った群とをまとめて比較したところ、アスピリン使用群が最も冠動脈瘤の形成が少ないとの成績を同時に発表し、厚生省班会議でもこの2つの病院の成績を重要視して、本症治療の主体がアスピリンとなった。1976～1977年からのことである。しかし、アスピリン、皮質ホルモン剤の prospective な randomized controlled study が行われていなかったので1981～1982年にかけて厚生省研究班は表5に示す如き3つの薬剤(アスピリン、フルビプロフェンおよびプレドニン+ジピリダモール)による各群間の controlled study を実施したところ、アスピリン群が冠動脈病変が最も少ないという成績であった。この研究は一見科学的にみえたが、各病院におけるアスピリン療法の成績(冠動脈病変が1年で5～7%残る)に比して余にもよいという印象を与え、このような controlled study でも一つのグループが100例前後では必ずしも正しいデータがでず、片寄ったものになりうるということを示したようであった。各施設でのアスピリン療法の印象は、やはり冠動脈瘤を残すというものであったので、他によりよい療法の出現が期待されていた。ちなみに、わが病院の1981～1986年のアスピリン療法と冠動脈病変残存率とを発症病日を4期(急性期, 30病日, 60病日, および発病1年)に分けて、分析したのが表6である。急性期では冠動脈

表6 発症病日(4期)と冠動脈病変残存率

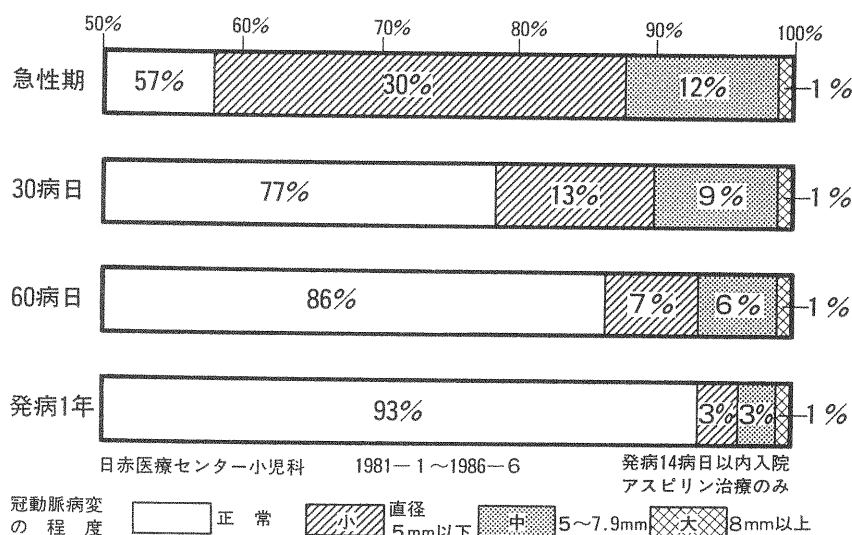


表7 冠動脈障害の長期 follow 成績

	症例数	障害の程度	入院時	急性期	30病日	60病日	3カ月	6カ月	9カ月	1年
アスピリン	45	N	45	26(57.8)	31(68.9)	32(71.1)	33(73.2)	37(82.2)	39(86.7)	40(88.8)
		Dil	0	11(24.4)	7(15.6)	7(15.6)	6(13.2)	4(8.8)	3(6.6)	2(4.4)
		ANm	0	8(17.8)	6(13.3)	5(11.1)	3(6.6)	2(4.4)	1(2.2)	1(2.2)
		ANI	0	0	0	0	0	0	0	0
		SL	0	0	1(2.2)	0	0	0	0	0
		不明	0	0	0	1(2.2)	3(6.6)	2(4.4)	2(4.4)	2(4.4)
ベニロン	40	N	40	34(85.0)	37(92.5)	38(95.0)	38(95.0)	38(95.0)	38(95.0)	38(95.0)
		Dil	0	4(10.0)	1(2.5)	0()	0()	0()	0()	1(2.5)
		ANm	0	2(5.0)	2(5.0)	2(5.0)	2(5.0)	2(5.0)	2(5.0)	1(2.5)
		ANI	0	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
		SL	0	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
		不明	0	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

注) N: 正常, Dil: 拡大, ANm: 瘤(中), ANI: 瘤(大), SL: 狭窄

病変(大, 中, 小を合せて)を43%に認め, その約半数は発病1ヶ月までに early regression を示し, 発病1ヶ月で23%となり, 発病2ヶ月では13%と減り, 発病1年では7%と減っていた。1983年古庄ら¹⁴⁾はガンマグロブリン大量療法が川崎病に有効であると発表し, 1984年のLancet¹⁵⁾にその成績が報告され, センセーションを巻き起こした。その成績は表7に示す如くであり, 急性期, 30病日, 60病日, いずれの時期をとっても, ペニロン群がアスピリン群より冠動脈障害の数が有意に少なかった。(しかし, 1年後になると表の如く, 両者間には差がなくなっている。)このデータがアメリカの研究者を刺激し, すぐに追試を実施させることになった。すなわち, ポストン, シカゴ, デンバー, ロスアンゼルス, サンジェゴおよびハワイの6つの小児病院の研究グループが発足し, アスピリン群とガンマグロブリン群とによる controlled study が行われた。この成績は Neuburger¹⁶⁾らにより 1986年8月7日 New England J. of Medicine に発表された。彼女らの成績と古庄らの成績とを比較して表にまとめたものが, 表8である。この発表で, “川崎病に対するガンマグロブリン療法は極めて有効であるから, 川崎病と診断したすべての症例に本療法を施行することを推奨する。”と結論付けた。このことが, アメリカの小児科医の間で大きな議論をよび, “川崎病の80%以上は元来冠動脈瘤を残さないのにこのような症例にまで本療法を行うのは理にかなっていない。”という反論がでて, 現在に至っている。しかし, この Neuburger らの recommendation はアメリカで広く受け入れられ, 批判派も, もし, 本療法を行わずに冠動脈瘤を残したり, 死亡するようなことにでもなれば, 必ず訴訟問題に発展するとして, はなはだ困惑の感を呈しているのが実情である。たしかに, 日米双方の controlled study で, ガンマグロブリン療法の有効性は確かめられたが, もし, 発病初期に, 将来, 冠動脈瘤に発展する症例を予知できれば, このような症例にだけ, 本療法を実施すればよいので, 大変 reasonable となる。しかし, 色々な研究者が, この予知法の開発に挑戦しているが, まだ, 信頼度の高い方法は開発されてない。他方, 中野らは川崎病の冠動脈瘤の予後は, その瘤の直径の大きさに依存しており, 直径4 mm 以下は予後良好でいずれも regression し, 8 mm 以上の巨大瘤は予後が悪く, その大部分は将来, 狭窄乃至閉塞病変に進展すると¹⁷⁾報告した。中等度の瘤つまり内径が4~8 mm 内のものは大部分が予後良好で, 一部が閉塞病変に進展するという。

表8 ガンマグロブリン大量療法日米比較

	古庄らの成績				アメリカの成績	
	症例数	30病日	60病日	1年	登録2週後	登録7週後
アスピリン	45	13/45 (28.8%)	12/45 (26.6%)	3/45 (6.6%)	15/75 (20%)	11/75 (14.6%)
ガンマグロブリン + アスピリン	40	3/40 (7.5%)	2/40 (5.0%)	2/40 (5.0%)	5/74 (6.7%)	2/77 (2.6%)

古庄ら = ガンマグロブリン400mg/kg/day 5日間(1983~1984)

アメリカグループ=ガンマグロブリン400mg/kg/day 4日間(1984-3~1985-12)

つまり, 内径が8 mm 以上の巨大瘤以外は予後はおおむね良好と結論付けた。

この成績は他の施設でもおおむね同様で, 賛成する研究者が多い。筆者らは都内の3つの病院小児科に1980~1985年の間に入院し主としてアスピリン療法を施行された589例について, 発熱持続日数と冠動脈病変の大きさとの関係を分析したところ, 表9に示す如く, 7日以内に下熱したグループでは149例中大きな巨大瘤を残した例は1例もなかったが, 発熱が11日以上続いた254例では巨大瘤が11例と急速に増加することが判った。このデータから筆者は現時点では, 川崎病と診断した症例は発病7日まではアスピリン療法のみで経過を観察し(もちろん, 食欲不振などの例には輸液などの補助療法は行うが)発病8, 9, 10病日の3日間の間に患者の全身状態を参考にして, ガンマグロブリン療法を追加するのが妥当と考えている。厚生省研究班¹⁸⁾は, 1985~1986年にかけて, アスピリン群とガンマグロブリン100 kg/kg/5日間群との controlled study を行い, 表10に示す如きデータを得た。つまり, 古庄らの原法ほど大量でなくても, 1/4量でも有効であるというものであった。何故, ガンマグロブリンが本症に効くかについてはまだ明らかではないが, Leung¹⁹⁾らは Immunoregulatory abnormality が川崎病初期に存在し, ガンマグロブリン

表9 冠動脈病変(大きさ分類)と発熱持続日数との関係

発熱持続期間	瘤の大きさ 大	中	小	正常	計
7日以内	0	3 (2%)	28 (18.8%)	118 (79.2%)	149 (25.3%)
8~10日	1 (0.5%)	1 (0.5%)	45 (24.2%)	139 (74.7%)	186 (31.6%)
11日以上	11 (4.3%)	25 (9.8%)	104 (40.9%)	114 (44.9%)	254 (43.1%)
計	12 (2%)	29 (4.9%)	177 (30%)	371 (63%)	589 (100%)

冠動脈病変評価の時期: 急性期最大値をとる 瘤の大きさ: 大(8mm以上) 中(5~7.9mm) 小(5mm以下)

病院: 日赤医療センター
日大坂橋病院
都立墨東病院

1980~1985

mality が川崎病初期に存在し, ガンマグロブリン

療法はそれを正常化するためであるとしているが、他の研究者の追試では必ずしも、そうとはいえないようである。

管理に関しては、すでに厚生省研究班からいくつかの指針²⁰⁾⁷⁾²¹⁾が出されているので、精しくはそれを参照していただき、そのポイントを略述すると、心エコー法で、病初期から冠動脈病変を追跡し、発病1～2ヶ月以内に拡大病変が消退した例やはじめから全く冠動脈病変がみられなかった例はアスピリンを炎症反応が陰性化したら中止する。

冠動脈病変が残った例は、瘤が残存している間は抗凝固療法をつづけるが、上述の巨大瘤は例え、アスピリン以外のジピリンダモール、チクロピジン、フロベン、ワーファリンなどの他の抗凝固剤の併用療法を行っても、閉塞病変に進展する傾向が極めて強いので、頻回に心エコー法や心電図、時には動脈造影などでその病変の進展具合を精しく follow up し、心筋イメージングも時に必要となる。症例によってはバイパス手術も考慮し、慎重に専門家との協同で適切な長期管理を行うことが必要である。

表10 ガンマグロブリン(100mg/kg 5日間)療法の成績
(大図ら)

	症 例 数	30病日	60病日
アスピリン	86	21(24%)	13(15%)
ガンマグロブリン + アスピリン	87	10(12%)	5(6%)

ガンマグロブリン 100mg/kg/day 5日間
期間 (1985年3月～1986年7月)

む す び

近年川崎病後遺症による心不全例が内科領域より報告されるようになった²³⁾²⁴⁾。川崎病の症候論、疫学、病理学的特徴、病因論、および治療と管理の現況について概説した。思うに本症は今までのいかなる小児の疾患のカテゴリーにも属さぬユニークな特徴をもち、本症の病因ならびに発症メカニズムの解明は新しい医学上の多くの問題を提起することになるであろう。願わくば、一刻も早くこの謎を解き明かしてくれる臨床並びに基礎の若き科学者(勉強家ではない!)の出現を期待したい。

稿を終るに当たり、この機会を与えていただいた大阪赤十字病院病理部佐々木正道先生に深甚なる謝意を表する。

参 考 文 献

- 1) 川崎富作：指趾の特異的落屑を伴う小児の急性熱性皮膚粘膜リンパ腺症候群——自験例50例の臨床的観察、アレルギー 16：178—222, 1967
- 2) 中野博之：冠動脈造影による川崎病冠動脈拡大性病変の重症度分類、日小児会誌 88：1275—1282, 1984
- 3) 加藤裕久他：川崎病心筋梗塞例の検討、小児科 26：1023—1027, 1985
- 4) 柳川洋他：第9回川崎病全国調査成績、小児科 28：1059—1065, 1987
- 5) 田中昇他：MCLS=小児急性熱性皮膚粘膜リンパ節症候群 Muco-cutaneous Lymphnode Syndrome の死亡例の検討——乳児結節性動脈周囲炎との関係について——、クリニカ 1：477—487, 1974
- 6) 浜島義博：川崎病、日病会誌 66：59—92, 1977
- 7) 草川三治：厚生省川崎病突然死予防に関する研究報告書、日小児会誌 84：908—910, 1980
- 8) 藤原久義他：川崎病剖検例の臨床病理学的検討、小児科 26：1029—1039, 1985
- 9) Neufeld H. N. and Schneeweiss A.: Coronary Artery Disease in Infants and Children, Lea & Febiger, 600 Washinton Square, Philadelphia, PA 19106, U. S. A. 1983
- 10) Neufeld H. N. and Vlodaver Z.: Structural changes of coronary arteries in young age groups. Int. J. Cardiol, 2：55, 1971
- 11) Bell D. M.: Kawasaki syndrome: Still a Mystery after 20 years, JAMA 254：801—802, 1985
- 12) Shulman S. T. et al.: Does Kawasaki disease have a retroviral aetiology? Lancet ii：545—546, 1986
- 13) Burns J. C. et al.: Polymerase activity in lymphocyte culture supernatants from patients with Kawasaki Disease, Nature 323：814—816, 1986
- 14) 古庄巻史ほか：川崎病におけるγグロブリンの大量療法、基礎と臨床 17：659—672, 1983
- 15) Furusho K. et al.: High-dose intravenous gammaglobulin for Kawasaki disease, Lancet ii：1054—1057, 1984

- 16) Newburger J. W. et al. : The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin, *N. Engl. J. Med.* : 315 : 341—347, 1986
- 17) Nakano H. et al. : Repeated quantitative angiograms in coronary arterial aneurysm in Kawasaki disease, *Am. J. Cardiol.* 56 : 846—851, 1985
- 18) 大国真彦他 : 川崎病の免疫グロブリン治療成績——厚生省研究班共同研究成績より——, *Prog. Med.* 7 : 83—87, 1987
- 19) Leung D. Y. et al. : Immunoregulatory Abnormalities in Mucocutaneous lymph Node Syndrome, *Clin. Immunology and Immunopathology* 23 : 100—112, 1982
- 20) 草川三治 : 厚生省川崎病突然死予防に関する研究班報告, *日小児会誌* 84 : 908—110, 1980
- 21) 川崎富作, 加藤裕久, 北川惣一郎 : 川崎病心血管後遺症の病態と治療・管理の手引き, *日小児会誌* 90 : 1399—1401, 1986
- 22) Kyogoku M. : A pathological analysis of Kawasaki disease with some suggestions of its etio-pathogenesis, *Progress in Clinical and Biological Research*, vol. 250 "Kawasaki disease" pages 257—273, 1987. Alan R. Liss, Inc. New York
- 23) 伊藤彰他 : 心不全を契機に19年後に発見された川崎病の一例, *Preg. Med.* 7 : 88—93, 1987
- 24) 平岡久豊他 : 狭心症で発見された川崎病後遺症と思われる1成人例, *Prog. Med.* 7 : (95—100), 1987

受付 63年1月25日